

Benzimidazoles utilisables dans les maladies parasitaires.

CHIMETRON S.A.R.L. résidant en France (Seine).

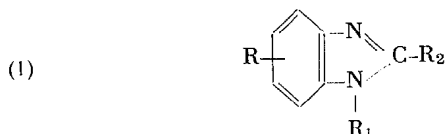
Demandé le 10 septembre 1965, à 15^h 52^m, à Paris.

Délivré par arrêté du 11 septembre 1967.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle [B.S.M.], n° 42 du 16 octobre 1967.)

La présente invention est relative à une série de benzimidazoles ayant pour point commun une substitution thiazolique ou thiadiazolique en position 2.

Les produits de l'invention répondent à l'une des formules générales qui suivent :

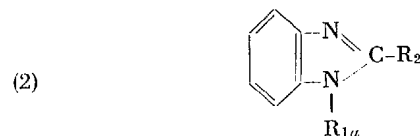


Dans cette formule 1, R représente un radical carboxy (-COOH) ou sulfo (-SO₃H), halogéno-sulfonyl (-SO₂X) ou hydrazino-carbonyl (-CO.-NH.NH₂); R peut également représenter un radical sulfonamide (-SO₂NH₂ et SO₂NH.R') ou sulfonamido (-NH.SO₂R') dans lequel R' est un reste alcoyle, alcényle, aralcoyle, aralcényle, aryle ou hétérocyclique; ce reste peut avoir un ou plusieurs de ses atomes d'hydrogène remplacés par un ou des halogènes et/ou un ou des groupes hydroxy, alcoxy, mercaptan, alcoylmercapto, nitro, carboxy, alcoxycarbonyl, amino, alcoylamino et/ou acylamino; R peut aussi représenter un radical alcoxycarbonyl; le substituant R est situé en position quelconque sur le noyau benzénique du benzimidazole, la position 5 ou 6 étant toutefois la position préférée de l'invention.

R₁ représente un atome d'hydrogène ou un reste alcoyle, alcényle, aralcoyle, aralcényle, aryle ou hétérocyclique; ce reste peut avoir un ou plusieurs de ses atomes d'hydrogène remplacés par un ou plusieurs de ses atomes d'hydrogène remplacés par un ou des halogènes et/ou un ou des groupes nitro, hydroxy, alcoxy, mercaptan, alcoylmercapto, carboxy, alcoxycarbonyl, amino, alcoylamino et/ou acylamino; il peut être relié à l'atome d'azote du benzimidazole directement ou par l'intermédiaire d'un groupe CO ou SO₂.

R₂ représente un hétérocycle à cinq éléments dont un atome de soufre et un ou plusieurs atomes d'azote relié par l'un de ses atomes de carbone directement au benzimidazole ou par l'intermédiaire

d'un groupe hydrocarboné contenant un à quatre atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, saturée ou possédant une liaison éthylénique; le ou les autres atomes de carbone de cet hétérocycle portent un ou des atomes d'hydrogène et/ou un ou des groupes amino, alcoylamino, acylamino, nitro, hydroxy, alcoxy, carboxy et/ou alcoxycarbonyl et/ou un ou des restes alcoyle, aralcoyle et/ou aryle; ces restes peuvent porter une fonction alcool, phénol ou éther-oxyde.



dans cette formule 2, R_{1a} représente l'une des substitutions suivantes :

Un radical -CH₂.CH₂.SO₂.O.R dans lequel R peut être un reste alcoyle, aralcoyle ou aryle; ce reste peut avoir un ou plusieurs de ses atomes d'hydrogène remplacés par un ou des halogènes et/ou un ou des groupes nitro et/ou alcoxycarbonyl;

Un radical -SO₂.R' dans lequel R' peut être un reste alcoyle, aralcoyle, aryle ou hétérocyclique; ce reste peut avoir un ou plusieurs de ses atomes d'hydrogène remplacés par un ou des halogènes et/ou un ou des groupes nitro, hydroxy, alcoxy, mercaptan, alcoylmercapto, carboxy, alcoxycarbonyl, amino, alcoylamino et/ou acylamino;

Un radical hydrocarboné de deux à vingt atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, saturée ou possédant une liaison éthylénique et portant, en position quelconque, un groupe carboxy (-COOH), hydrazino-carbonyl (-CO.NH.NH₂) ou alcoxycarbonyl (-COOR'') dans lequel R'' représente un reste alcoyle, alcényle, aralcoyle ou aralcényle; le radical est relié à l'atome d'azote du benzimidazole directement ou par l'intermédiaire d'un groupe CO;

Un radical hydrocarboné saturé contenant trois à six atomes de carbone, en chaîne droite ou ramifiée ou en cycle fermé, et portant deux à cinq groupes hydroxy;

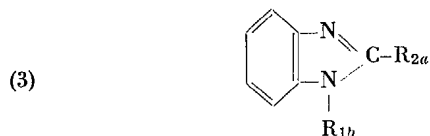
Un radical $-\text{CH}_2-(\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2)_n-\text{CH}-\text{OH}$ dans le-

quel n représente un nombre quelconque pouvant, notamment, être nul et R''' un atome d'hydrogène ou un reste méthyle, éthyle ou phényle;

Un radical furannosyle ou pyranosyle dérivant, par perte d'un groupe hydroxy, d'un aldose ou d'un cétose sous l'une de leurs deux formes oxydiques; les autres groupes hydroxy du radical peuvent être libres ou estérifiés par un ou des acides organiques;

R_2 représente une substitution telle qu'elle est définie pour la formule 1;

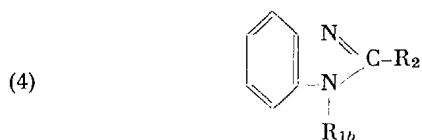
Le noyau benzénique du benzimidazole porte un ou des atomes d'hydrogène et/ou un ou des halogènes et/ou un ou des groupes nitro, hydroxy et/ou mercaptan et/ou un ou des restes alcoyle, alcényle, aralcoyle, aralcényle et/ou aryle relié au noyau directement ou par l'intermédiaire d'un atome de soufre ou d'oxygène.



Dans cette formule 3, R_{1b} représente un atome d'hydrogène ou un reste alcoyle, alcényle, aralcoyle, aralcényle ou aryle relié à l'atome d'azote du benzimidazole directement ou par l'intermédiaire d'un groupe CO; le reste peut avoir un ou plusieurs de ses atomes d'hydrogène remplacés par un ou des halogènes et/ou un ou des groupes nitro, hydroxy, alcoxy, mercaptan, alcoylmercapto, carboxy, alcoxycarbonyle, amino, alcoylamino et/ou acylamino;

R_{2a} représente un hétérocycle thiazole relié directement au benzimidazole par un de ses atomes de carbone en position 4 ou 5; l'atome de carbone en position 2 du thiazole porte un groupe carboxy, alcoxycarbonyle ou nitrile;

Le noyau benzénique du benzimidazole porte les substitutions indiquées pour la formule 2; il peut également porter un radical hétérocyclique quelconque.



dans cette formule 4, R_{1b} représente une substitution telle qu'elle a été définie pour la formule 3;

R_2 représente une substitution telle qu'elle a été définie pour la formule 1, l'hétérocycle étant, toutefois, obligatoirement relié au benzimidazole par l'intermédiaire du groupe hydrocarboné.

Le noyau benzénique du benzimidazole porte

les substitutions indiquées pour la formule 2; il peut également porter un radical hétérocyclique quelconque ou un groupe amino primaire, secondaire ou tertiaire.

Sont également visées par l'invention les sels formés entre les composés susdéfinis et les acides minéraux, les acides organiques, les phénols ou les mercaptans non toxiques et pharmaceutiquement acceptables.

A titre d'exemples non limitatifs d'acides minéraux, il peut être cité les acides halohydrique, sulfurique, phosphorique, borique, nitrique et hexacyanoferrique; comme acides organiques, il peut être cité, également à titre d'exemples non limitatifs, les acides mono ou polycarboxyliques et les acides mono ou polysulfoniques; les acides organiques, les phénols et les mercaptans peuvent posséder une ou des fonctions annexes représentées, par exemple, par un ou des halogènes, et/ou un ou des groupes hydroxy, nitro, amino, alcoylamino, et/ou acylamino. Des exemples intéressants de sels consistent en outre dans les penicillanates, aminopenicillanates, penicillanates ou aminocéphalosporanates et leurs dérivés.

Sont également visés par l'invention les sels formés entre les composés susdéfinis dans lesquels on trouve un groupe carboxylique ou sulfonique, et les bases organiques, l'ammoniac ou les métaux.

Sont également visés par l'invention les produits dans lesquels un métal quelconque est attaché à un atome d'azote de l'un des benzimidazoles susdéfinis.

A titre d'exemples non limitatifs de métaux pouvant se trouver dans les sels ou les dérivés métalliques de l'invention, il peut être cité le sodium, le potassium, le lithium, le calcium, le strontium, le magnésium, l'aluminium, le fer, le cobalt, le nickel, le cuivre, le mercure, le plomb, l'argent, l'or, le zinc, le manganèse et le cadmium; le métal peut figurer seul dans le composé ou, au contraire, être relié d'autre part à un autre élément ou groupe d'éléments comme dans le cas, par exemple, des ions halogénomercuriques ou uranyle.

Les produits de l'invention sont des agents antiparasitaires utilisables contre les organismes vivants responsables des helminthiases, comme les anguillules ascarides, ankylostomes, trichines et eustrongylus, et des mycoses, dont plus particulièrement les aspergilloses, trichophyties, microspories, pityriasis, épidermophyties et cryptococcoses.

Des propriétés antibactériennes et/ou antivirales ont été, en outre, notées pour certains produits de l'invention.

Les produits de l'invention peuvent être préparés suivant plusieurs modes exposés ci-après :

1° Par l'action des orthodiamines aromatiques convenablement substituées sur les acides de formule générale $\text{R}.\text{COOH}$ dans laquelle R représente le radical désiré en position 2 du benzimidazole;

on peut aussi utiliser les anhydrides, amides, nitriles, esters ou halogénures correspondants à ces acides. La réaction est effectuée préférentiellement dans un liquide servant de solvant ou de support; elle est réalisée à des températures variant suivant les produits mis en œuvre mais généralement comprises entre 80 et 300 °C; la réaction donne des bons rendements sous la pression atmosphérique mais peut parfois être améliorée par l'emploi d'une pression différente; des catalyseurs tels que, par exemple, les acides halohydrique, sulfurique, phosphorique, polyphosphorique ou borique peuvent être utilisés pour favoriser la réaction;

2° Par l'action des orthodiamines aromatiques convenablement substituées sur les aldéhydes de formule générale R.CHO dans laquelle R représente le radical désiré en position 2 du benzimidazole. Cette action est accompagnée ou suivie d'une oxydation par l'oxygène, atmosphérique ou non, ou par des vecteurs d'oxygène tels que, par exemple, les composés mercuriques ou cuivriques;

3° Par réduction des orthonitranilides formées par la condensation des orthonitranilines convenablement substituées sur les acides de formule générale R.COOH dans laquelle R représente le radical désiré en position 2 du benzimidazole. La réduction peut être réalisée par des accepteurs d'oxygène comme certains métaux tels que, par exemple, l'étain, le zinc, le cadmium ou le fer, comme les sels métalliques réducteurs tels que, par exemple, ceux de l'étain II, du fer II ou du titane III, ou, encore, comme l'hydrogène naissant et/ou en présence de catalyseurs d'hydrogénation. Comme catalyseurs convenables, il peut être cité, à titre d'exemple, le nickel préparé selon Raney, le platine divisé et les autres métaux de la même famille ou leurs oxydes;

4° Par halogénéation d'une N-arylcyanamidine dans laquelle le radical aryle est convenablement substitué et dans laquelle, également, l'atome de carbone du radical cyanamidine est relié au radical désiré en position 2 du benzimidazole. Dans un deuxième temps, une déhalogénéation est provoquée par l'action d'une base et il en résulte une cyclisation telle que l'atome de carbone du radical cyanamidine devient celui occupant la position 2 du benzimidazole formé;

5° Par l'action de composés possédant, en positions vicinales, des atomes de carbone, de soufre et d'azote comme les thioamides, thiocyanates, thiocarbamates et thioxamates sur les benzimidazoles convenablement substitués portant, en position 2, l'un des quatre radicaux suivants :

- (a) $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CHX}-\text{R}'$
- (b) $-\text{CH}_2-\text{CHX}-\text{CO}-\text{R}''$
- (c) $-\text{CO}-\text{CHX}-\text{R}'$
- (d) $-\text{CHX}-\text{CO}-\text{R}''$

dans lesquels X est un halogène tel qu'un chlore, un brome ou un iode et R' et R'' des restes alcoyle, aralcoyle ou aryle, R' pouvant être en outre, un atome d'hydrogène;

6° Les composés de l'invention possédant, en position 1, un substituant hydrocarboné peuvent généralement être obtenus en partant des orthodiamines aromatiques N-substituées suivant les modes 1 et 2, des orthonitranilines N-substituées suivant le mode 3, des N-arylcyanamidines N-substituées suivant le mode 4 ou des benzimidazoles déjà substitués en position 1 suivant le mode 5.

Ces composés peuvent aussi être préparés à partir des benzimidazoles dont la position 1 est occupée par un atome d'hydrogène ou, préférentiellement à partir de leurs dérivés métalliques, c'est-à-dire portant, en position 1, un métal alcalin, un atome d'argent ou un groupe halogénomercurique; il suffit de traiter ces produits par le composé halogéné correspondant au reste hydrocarboné à fixer; on peut aussi employer un autre ester d'acide fort comme, par exemple, un sulfate. Le présent mode de préparation est applicable aux composés devant posséder, en position 1, un reste alcoyle, alcényle, aralcoyle ou aralcényle portant ou non des substituants autres que l'hydrogène; le présent mode est applicable également pour fixer un radical furanosyle ou pyrannosyle; on utilise, de préférence, un halogénure dont les groupes hydroxy sont estérifiés par un acide organique tel que, par exemple, l'acide acétique ou l'acide benzoïque; les groupes hydroxy peuvent ensuite être libérés par une saponification utilisant, par exemple, l'ammoniac;

7° Les produits de l'invention portant, en position 1, un reste acyle peuvent être obtenus selon le mode 5 à partir des benzimidazoles déjà acylés en position 1 ou par l'action des anhydrides ou des halogénures d'acide sur les benzimidazoles convenablement substitués portant, en position 1, un atome d'hydrogène;

8° Les produits de l'invention portant, en position 1, un reste sulfonyle organique peuvent être obtenus selon le mode 5 à partir des benzimidazoles déjà sulfonylés en position 1 ou par l'action des halogénures de sulfonyle organiques de formule générale R.SO₂X, dans laquelle X représente l'halogène et R.SO₂- le radical désiré en position 1, sur les benzimidazoles convenablement substitués portant, en position 1, un atome d'hydrogène;

9° Les produits de l'invention portant, en position 1, un radical $-\text{CH}_2.\text{CH}_2.\text{SO}_2\text{O.R.}$ tel qu'il est défini dans la formule 2 sont préparés par l'action des esters éthylène-sulfoniques de formule générale $\text{CH}_2 = \text{CH}.\text{SO}_2\text{O.R.}$ sur les benzimidazoles possédant les substitutions désirées et, en position 1, un atome d'hydrogène;

10° Les produits de l'invention portant en posi-

tion 1, un radical $-\text{CH}_2-(\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2)_n-\text{CH}-\text{OH}$ tel

qu'il est défini dans la formule 2 sont préparés selon le mode 6 en utilisant les monohalohydrines de glycols convenables ou les monohalogénures des produits connus sous les noms de polyéthylène-glycol, polypropylène-glycol et polybutylène-glycol; ils peuvent aussi être préparés par l'action, sur les benzimidazoles portant les substituants désirés et un atome d'hydrogène en position 1, des époxydes ci-après :

L'oxyranne, connu sous le nom d'oxyde d'éthylène,

Le méthyl-2 oxyranne, connu sous le nom d'oxyde de propylène,

L'éthyl-2 oxyranne, connu sous le nom d'oxyde de butylène;

Le phényl-2 oxyranne, connu sous le nom d'oxyde de styrène.

11° Les produits de l'invention possédant, sur le noyau du benzimidazole, un radical sulfonamide, sont obtenus soit directement suivant les modes 1, 2, 3 ou 5 en partant de produits possédant déjà le radical sulfonamide, soit par l'action de l'ammoniac ou d'une amine convenable sur les benzimidazoles de l'invention portant un radical halogénosulfonyle;

12° Les produits de l'invention portant un radical carbonhydrazide sont obtenus par l'action de l'hydrazine sur les esters carboxyliques correspondants;

13° Les sels dans lesquels l'anion provient d'un composé de l'invention sont obtenus par l'action des bases sur les acides de l'invention; on peut aussi utiliser les sels d'acides faibles facilement déplacés comme, par exemple, les carbonates. La saponification des esters de l'invention conduit également à des sels de la même catégorie;

14° Les sels dans lesquels le cation provient d'un composé de l'invention sont obtenus par l'action des acides organiques ou minéraux, des phénols ou des mercaptans sur les bases libres de l'invention.

Les formes pharmaceutiques destinées tant à l'usage interne qu'à l'usage externe, peuvent contenir un ou plusieurs produits de l'invention soit seuls soit accompagnés d'un ou plusieurs produits inertes et/ou d'un ou plusieurs produits possédant une ou des activités similaires ou étrangères à celles faisant l'objet de l'invention. Elles sont liquides, plastiques ou solides.

Une forme liquide peut être constituée par une solution, une suspension ou une dispersion dans l'eau ou dans un liquide approprié quelconque ou, encore, une dose contenant l'une ou l'autre de ces formes.

Une forme solide peut être une poudre, un granulé, un comprimé ou un aggloméré ou une dose contenant l'une ou l'autre de ces formes.

Une forme plastique peut être une solution, une suspension ou une dispersion dans un corps plas-

tique tel qu'un liquide visqueux ou une graisse plus ou moins compactes, de façon à constituer, par exemple, un liniment, une pommade, une crème, un baume, un onguent, un emplâtre ou une composition permettant la préparation d'une solution ou d'une dispersion dans l'eau ou dans un autre liquide.

Les formes ci-dessus décrites peuvent être employées en l'état ou être allongées par dissolution ou dispersion ou mélange convenables.

Les formes pharmaceutiques destinées à l'usage interne seront formulées de manière à administrer de 25 milligrammes à un gramme de produits actifs par prise; l'administration pourra être faite suivant les divers modes en usage dans la thérapeutique et notamment sous forme de comprimés, capsules, granulés, cachets, dragées, solutés buvables ou injectables et suppositoires; des formes particulièrement intéressantes en thérapeutique infantile pourront consister en présentations sous l'aspect de friandises comme, par exemple, des confitures, bonbons ou chocolats.

Les formes pharmaceutiques destinées à l'usage externe seront formulées de manière à contenir, suivant le cas traité, de 0,01 à 5 % de substance active.

A titre d'exemples non limitatifs, quelques formules de présentation sont données ci-après :

1° Soluté buvable :

Ribofurannosyl-1 (thiazolyl-4) méthyl-2 benzimidazole : 3 g;

Arôme groseille, pour mémoire;

Amaranthe, pour mémoire;

Sucre, eau distillée, q.s.p. 150 ml.

2° Poudre :

Méthyl-1 (thiazolyl-4)-2 p-aminobenzène-sulfonamido-5 benzimidazole;

Sulfonamido-5 benzimidazole, 1 g;

Talc, q.s.p. 50 g.

3° Pommade :

p-chlorophényl-1 (thiazolyl-4) méthyl-2 benzimidazole : 150 mg;

(Thiazolyl-4) méthyl-2 dichloro-5,6 benzimidazolate de zinc : 300 mg;

Vaseline, q.s.p. 100 g.

4° Lotion :

(Thiazolyl-4)2-benzimidazole-sulfonate de sodium : 1,2 g.

Essence de cèdre, pour mémoire;

Indigotine, jaune de quinquina, pour mémoire;

Eau distillée, q.s.p. 250 ml.

5° Comprimé :

Ribofurannosyl-1 (thiazolyl-4)-2 benzimidazole : 400 mg;

Fécule : 10 mg;

Stéarate de magnésium 5 mg;

Lactose, q.s.p. 500 mg.

6° Pommade :

Méthyl-1 (thiazolyl-4)-2 benzimidazole-carboxylate-5 de diéthylamine : 0,5 g;

Excipient végétal hydrogéné, q.s.p. 100 g;

7° Dragée :

a. Noyau :

(Thiazolyl-4)-2 benzimidazole-carboxylate de calcium : 200 mg;

Kaolin, hydroxyde d'aluminium : 20 mg;

Sucre : 30 mg;

Amidon : 3 mg;

Stéarate de magnésium : 2 mg;

b. Enrobage :

Colophane, gomme laque, talc, amidon, gluten, magnésie, sulfate de calcium, alcool, ensemble : 80 mg

Talc : 60 mg;

Jaune orangé S, pour mémoire;

Sucre, q.s.p. une dragée finie de 750 mg.

8° Suppositoire :

(Hydroxy-2 éthyl)-1 (thiazolyl-4) méthyl-2 benzimide : 180 mg;

Graisse hydrogénée et agent dispersant, q.s.p. 100 g.

9° Savon :

(Thiazolyl-4)-2 benzimidazole hexa-oxyéthyléné : 1 g;

Parfum œillet, pour mémoire;

Azorubine, pour mémoire;

Savon de ricin : 30 g;

Savon de palme, q.s.p. 100 g.

10° Solution pour aérosols.

(p-chlorophénoxy-sulfonyl-2 éthyl)-1 (thiazolyl-4)-2 benzimidazole, 400 mg;

Essence de pin, pour mémoire;

Alcool absolu, 30 ml;

Agent propulsif fluoré, q.s.p. 100 ml.

RÉSUMÉ

L'invention concerne :

1° A titre de médicaments nouveaux, les benzimidazoles possédant les substitutions suivantes :

En position 1, un atome d'hydrogène ou un reste alcoyle, alcényle, aralcoyle, aralcényle, aryle ou hétérocyclique; ce reste peut avoir un ou plusieurs de ses atomes d'hydrogène remplacés par un ou des halogènes et/ou un ou des groupes nitro, hydroxy, alcoxy, mercaptan, alcoylmercapto, carboxy, alcoxycarbonyle, amino, alcoylamino et/ou acylamino; il peut être relié à l'atome d'azote du benzimidazole directement ou par l'intermédiaire d'un groupe CO ou SO₂.

En position 2, un hétérocycle à cinq éléments dont un atome de soufre et un ou plusieurs atomes d'azote relié par l'un de ses atomes de carbone directement au benzimidazole ou par l'intermédiaire d'un groupe hydrocarboné contenant un à quatre atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, saturée ou possédant une liaison éthylénique; le ou les autres atomes de carbone de cet hétérocycle portent un ou

des atomes d'hydrogène et/ou un ou des groupes amino, alcoylamino, nitro, hydroxy, alcoxy, acylamino, carboxy et/ou alcoxycarbonyle et/ou un ou des restes alcoyle, aralcoyle et/ou aryle; ces restes peuvent porter une fonction alcool, phénol ou éther ou éther-oxyde;

En position quelconque sur le noyau benzénique du benzimidazole, et préférablement en position 5 ou 6, un radical carboxy, sulfo, halogéno-sulfonyl, hydrazino-carbonyl, alcoxycarbonyl, ou l'un des radicaux -SO₂.NH₂, -SO₂.NH.R' ou -NH.SO₂R' dans lesquels R' représente un reste alcoyle, alcényle, aralcoyle, aralcényle, aryle ou hétérocyclique pouvant avoir un ou des atomes d'hydrogène remplacés par un ou des halogènes et/ou un ou des groupes hydroxy, alcoxy, mercaptan, alcoylmercapto, nitro, carboxy, alcoxycarbonyl, amino, alcoylamino et/ou acylamino;

2° A titre de médicaments nouveaux, les benzimidazoles possédant les substitutions suivantes :

En position 1, l'un des radicaux ci-après :

Un radical -CH₂.CH₂.SO₂.O.R dans lequel R peut être un reste alcoyle, aralcoyle ou aryle pouvant avoir un ou plusieurs atomes d'hydrogène remplacés par un ou des halogènes et/ou un ou des groupes nitro et/ou alcoxycarbonyl;

Un radical -SO₂.R' dans lequel R' peut être un reste alcoyle, aralcoyle, aryle ou hétérocyclique pouvant avoir un ou des atomes d'hydrogène remplacés par un ou des halogènes et/ou un ou des groupes nitro, hydroxy, alcoxy, mercaptan, alcoylmercapto, carboxy, alcoxycarbonyl, amino, alcoylamino, et/ou acylamino;

Un radical hydrocarboné de 2 à 20 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, saturée ou possédant une liaison éthylénique et portant en position quelconque un groupe carboxy, hydrazino-carbonyl ou -COOR'' dans lequel R'' représente un reste alcoyle, alcényle, aralcoyle ou aralcényle; le radical hydrocarboné est relié au benzimidazole directement ou par l'intermédiaire d'un groupe CO;

Un radical hydrocarboné saturé contenant trois à six atomes de carbone, en chaîne droite ou ramifiée ou en cycle fermé, et portant 2 à 5 groupes hydroxy;

Un radical -CH₂-(CH-OCH₂)_n-CH-OH



dans lequel n représente un nombre quelconque pouvant être nul et R''' un atome d'hydrogène ou un reste méthyle, éthyle ou phényle;

Un radical furannosyle ou pyrannosyle dérivant, par perte d'un groupe hydroxy, d'un aldose ou d'un cétose sous l'une de leurs deux formes oxydiques; les autres groupes hydroxy du radical peuvent être libres ou estérifiés par un ou des acides organiques.

En position 2, une substitution telle qu'elle est définie en 1°;

En position quelconque sur le noyau benzénique

du benzimidazole, un ou des atomes d'hydrogène et/ou un ou des halogènes et/ou un ou des groupes nitro, hydroxy et/ou mercaptan et/ou un ou des restes alcoyle, alcényle, aralcoyle, aralcényle et/ou aryle relié au noyau directement ou par l'intermédiaire d'un atome de soufre ou d'oxygène;

3° A titre de médicaments nouveaux, les benzimidazoles possédant les substitutions suivantes :

En position 1, un atome d'hydrogène ou un reste alcoyle, alcényle, aralcoyle, aralcényle ou aryle relié à l'atome d'azote du benzimidazole directement ou par l'intermédiaire d'un groupe CO; le reste peut avoir un ou plusieurs de ses atomes d'hydrogène remplacés par un ou des halogènes et/ou un ou des groupes nitro, hydroxy, alcoxy, mercaptan, alcoyl-mercapto, carboxy, alcoxycarbonyle, amino, alcoyl-amino et/ou acylamino;

En position 2, un hétérocycle thiazole relié directement au benzimidazole par un de ses atomes de carbone en position 4 ou 5; l'atome de carbone en position 2 du thiazole porte un groupe carboxy, alcoxycarbonyle ou nitrile;

En position quelconque sur le noyau benzénique du benzimidazole, les substitutions définies en 2° ou, encore, un radical hétérocyclique quelconque;

4° A titre de médicaments nouveaux, les benzimidazoles possédant les substitutions suivantes;

En position 1, une substitution telle qu'elle a été définie en 3°;

En position 2, une substitution telle qu'elle est définie en 1°, l'hétérocycle décrit étant toutefois obligatoirement relié au benzimidazole par l'intermédiaire du groupe hydrocarboné;

En position quelconque sur le noyau benzénique du benzimidazole, les substitutions définies en 2° ou,

encore, un radical hétérocyclique quelconque ou un groupe amino primaire, secondaire ou tertiaire;

5° A titre de médicaments nouveaux, les sels formés entre les produits définis en 1°, 2°, 3° et 4° et les acides minéraux ou organiques, les phénols ou les mercaptans;

6° A titre de médicaments nouveaux, les sels formés entre les produits définis en 1°, 2°, 3° et 4°, dans lesquels se trouve une fonction acide carboxylique ou sulfonique, et les bases organiques, l'ammoniac ou les métaux;

7° A titre de médicaments nouveaux, les composés décrits ci-dessus portant, en outre, un métal quelconque, ou un groupe halogéno-métallique, attaché à l'un des atomes d'azote;

8° L'application des produits définis en 1°, 2°, 3°, 4°, 5°, 6° et 7° pour la prévention ou le traitement des maladies occasionnées par les helminthes, les champignons, les bactéries et/ou les virus;

9° Les formes pharmaceutiques contenant un ou plusieurs des produits définis en 1°, 2°, 3°, 4°, 5°, 6° et 7°. Les formes d'administration interne contiennent 25 mg à un gramme de produits actifs par dose d'emploi et se présentent sous les diverses formes pharmaceutiques connues (capsules, granulés, cachets, dragées, comprimés, solutés buvables ou injectables, suppositoires, etc.) et sous l'aspect de friandises destinées à la thérapeutique infantile. Les formes d'administration externe contiennent 0,01 à 5 % de substance active, en suspension, en dispersion ou en mélange d'une manière quelconque dans un liquide, un plastique ou un solide.

CHIMETRON S.A.R.L.,

16, avenue de Friedland. Paris (VIII^e)

AVIS DOCUMENTAIRE SUR LA NOUVEAUTÉ

Documents susceptibles de porter atteinte à la nouveauté du médicament :

— *Brevet français* (B.S.M.) n° 4.327 M.

Le présent avis a été établi après les observations présentées par le titulaire du brevet.